

科学研究費補助金研究成果報告書

平成22年4月30日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2007～2009

課題番号：19350051

研究課題名 (和文) 活性種複合化を特徴とする革新的ラジカル連鎖反応の開発

研究課題名 (英文) Development of Innovative Radical Reactions by Means of Species Hybridization

研究代表者

柳 日馨 (RYU ILHYONG)

大阪府立大学・理学系研究科・教授

研究者番号：80210821

研究成果の概要 (和文)：

本研究ではラジカル種と非ラジカル種である短寿命活性種が複合的に機能するラジカル連鎖反応系の開拓を行った。アート型ヒドリド種を用いるラジカル反応を開発したが、特に常圧の一酸化炭素とボロヒドリド試薬との併用によりヨードアルカンのヒドロキシメチル化を達成した。末端アセチレンと一酸化炭素とヨードアルカン類の反応を光照射下にパラジウム触媒を存在させる方法でアセチレンケトンの合成法を開発した。アシルラジカル種の極性カルボニル部位に対する分子内水酸基による捕捉を経たラクトール生成反応も見出した。

研究成果の概要 (英文)：

This research aimed at development of new radical reactions in which both radical species and non-radical species play a key role. Borohydride reagents proved to function as efficient radical mediators. As a notable example, hydroxymethylation of iodoalkanes proceeded using atmospheric pressure of CO and tetrabutylammonium borohydride. Under photo-irradiation conditions, in the presence of Pd complexes, three component coupling reaction of iodoalkanes, CO and terminal alkynes proceeded efficiently to give good yields of acetylenic ketones. Lactol forming reaction was also attained via ionic trapping of acyl radicals by an internal hydroxy group.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	7,800,000	2,340,000	10,140,000
2008年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2009年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
総計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：ラジカル反応、ハイブリッド型連鎖反応、環境調和型反応プロセス、イオン反応、遷移金属触媒反応、カルボニル化反応

1. 研究開始当初の背景

現代社会では医薬品から電子材料に至るまで多種多様な機能を持つ有機化合物が数多く求められており、安価にして基本的な原料から出発して、これら機能性有用分子へと簡便に変換するための真に力量のある新反応開発が求められている。また、環境配慮の観点から開発すべき新反応は環境調和型の反応であることも求められている。本研究では革新的ラジカル反応の創出と共に既存の方法では困難とされてきた分子変換法に照準を定め、問題解決を図ることとした。これまで、合成化学における方法論は単一活性種の高度化を追求するアプローチを中心に発展してきた。活性種が相乗的に交差する方法論の取り組みは、反応過程に対する合理的かつ高度な洞察力が必要とされることもあり、その潜在力に見合う成果創出がいまだ十分には成されてはいない。ラジカル反応はこの十数年間で再評価が行われ、本来持ち得た優れた性質である禁水条件を必要としないことや官能基損傷が回避できることから保護・脱保護の操作が不用であることなど、合成化学的な注目を集めて来た一方で、有害な有機スズ化合物をラジカルメディエーターとして用いる手法が多く開発されてきたが、スズ試薬に代わる、環境保全に配慮したラジカル連鎖反応の開発が強く求められている。このような背景の元、革新的ラジカル反応の創製を意図することとした。

2. 研究の目的

炭素ラジカル種が単独活性種として機能する連鎖反応系は一般的であるが、イオン反応が連鎖反応の一ステップとして成立するラジカル反応は大きな可能性を有しており、その概念が確固とした反応の実例と共に達成されれば波及効果は大きく、発展的展開が大きく期待できる。連鎖反応の複合化には遷移金属による反応ステップの組込による方法も有効である。ラジカル反応による合成反応においては鍵ラジカル種の濃

度は低く連鎖反応過程であることが重要な利点であるが、このラジカル連鎖過程にイオン反応や遷移金属触媒反応を組み合わせた反応系を合理的に構築することで斬新なラジカル反応の開発が可能になるものと考えた。換言すれば、ラジカル種と非ラジカル種である短寿命活性種が複合的に機能する連鎖反応系の開拓に焦点を当てるとともに、これに基づいた画期的な一連の合成反応を開発することを目的とした。また、本研究では、生成物への混入が憂慮される有害なスズ化合物の使用を排した環境調和型ラジカル反応プロセスの追求を行うこととした。

ラジカル種とイオン種がクロスオーバーする研究例は一電子酸化系や一電子還元系に多く見られるがそのほとんどは連鎖反応ではなく化学量論量の活性種の制御型の反応プロセスである。これらの系では濃度が比較的高い量論反応系であることから、複雑な化合物に応用した場合、イオン種や有機金属種による官能基損傷や副反応が制御困難な系が多く限界性を克服し得ていない。これまでの化学量論型の活性種複合系とは一線を画し、ラジカル連鎖反応過程自身に鋭くメスを入れ、連鎖反応過程自身あるいはつづく反応過程にイオン種や遷移金属種の積極的な役割を組み入れることで、ラジカル種単独系では成し得ない有機合成方法論を構築することを目的と定めた。

3. 研究の方法

活性種ハイブリッド系が効果的にラジカル連鎖反応を促進すると期待される以下の三種の反応開発に主な焦点を当てた。

(1) 有機スズ試薬を用いないアート錯体の活用を基軸とする連鎖型ラジカル付加反応

連鎖型ラジカル付加反応はラジカル反応の核ともいべき反応であるが、トリブチルスズヒドライドをメディエーターとして用いることで多くの応用例が開発されて

きた。本研究ではスズ試薬に代わる方法としてラジカル連鎖反応にアート型ホウ素ヒドリド種を検討した。

(2) アセチレンを基質としたラジカルおよび金属種のハイブリッド型連鎖反応系による多成分連結反応

ラジカル種と各種の有機金属錯体が相乗効果を示す反応系に焦点をあて、高効率反応の開発を行う。アセチレン化合物と一酸化炭素とヨードアルカンの三成分系反応を光照射下に遷移金属錯体の共存系で様々な条件下で試みることにした。

(3) 高効率ラジカル触媒による各種アセチレンと一酸化炭素と各種アミンおよびアルコールによるラジカル・イオン活性種複合型反応

各種の α -置換基を有するアクリルアミドの一般的合成法を確立することに精力を傾けるとともに、触媒として働くラジカル種として、ヘテロ元素ラジカルの探索を行うことにした。

4. 研究の成果

本研究では、新しい還元型ラジカル反応の開発に成功した。連鎖型ラジカル付加反応では、これまでトリブチルスズヒドリドをメディエーターとして用いる多くの応用例が開発されてきたが種々検討の結果、アート型ホウ素ヒドリド種をメディエーターとする反応システムを用いることで脱スズ型ラジカル連鎖反応を達成した。例えば、アルキルヨウ素化合物とアクリル酸エステルとの反応を $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ 存在下、光照射条件下で反応を行ったところ、Giese型反応が効率よく進行した。本反応はラジカル開始剤を用いた熱的条件でも効率良く進行した。さらに、シアノボロヒドリド試薬を水素源とし芳香族ヨージドに光照射を行うことでアリーラジカルを発生させ電子不足アルケンでの捕捉反応を試みた結果、期待したアリーラ置換化合物を得ることに成功した。な

おこの反応では芳香族ヨージドへの電子移動によるラジカルアニオンの生成が鍵と考えられ、アリーラジカルの直接水素化も競争した。一方、トリエチルアルミニウムとメチレンヨージドを用いるアルケンのシクロプロパン化過程に酸素を積極導入することでシクロプロパン化が促進されることを明らかとした。促進の理由として、エチルラジカルの発生に始まりアルミニウムカルベノイドの生成にラジカル機構が関与する可能性が強く示唆された。より一般性のあるジエチル亜鉛とメチレンヨージドによるシクロプロパン化反応における亜鉛カルベノイドの生成においてもラジカル反応の関与を含む反応機構を提案するに至った。

アート型ヒドリド種をメディエーターとするラジカル連鎖反応の拡張として、一酸化炭素共存系でヨードアルカンの一炭素増炭反応を検討した。ヒドロキシメチル化に代表される一炭素を増炭する反応は合成化学的に有用とされているが、過去の方法では加圧の一酸化炭素と毒性の憂慮される有機スズヒドリド試薬の組合せを用いる方法が知られていた。検討の結果、一酸化炭素とアート型ヒドリド種との併用によるヨードアルカン類のヒドロキシメチル化に成功した。特に本研究では、ラジカル開始過程にブラックライトを光源とする省エネルギー照射過程を採用したところ、常圧の一酸化炭素を用いることで十分に反応が進行することを見出した。また、この反応を天然化合物であるコミュニオールEの鍵中間体合成に応用した。

一方、遷移金属触媒によって末端アセチレンと一酸化炭素と有機ハロゲン化合物からアセチレンケトン合成する手法はこれまで芳香族ケトンに限定されていた。そこで、炭素ラジカル種とパラジウム種が共存する活性種複合系に着目し、検討を行った。その結果、光照射下に水と塩基を共存させて反応を行うと、アルキル鎖を有するアセチレンケトンが良好な収率で合成可能となった。

また、末端アセチレンと一酸化炭素とを共存系で発生させたラジカル種の極性カルボニル部位を分子内の水酸基でイオン捕捉

する研究を行ったところ、ラクトールが生成する反応も見出した。これらの結果はラジカル反応における活性種複合化の有効性を実証するものとなり、ラジカル反応の発展のための新たな方向性を指し示すものとなったと考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 21 件)

- (1) 福山高英、大村倉平、柳 日馨、マルチタスク触媒:ルテニウムヒドリドによる原子効率型結合形成反応,有機合成化学協会誌, 査読有、印刷中
- (2) S. Kobayashi, T. Kawamoto, S. Uehara, T. Fukuyama, I. Ryu, Black-Light-Induced Radical / Ionic Hydroxymethylation of Alkyl Iodides with Atmospheric CO in the Presence of Tetrabutylammonium Borohydride, *Org. Lett.*, 査読有, 12 巻, 2010 年, 1548-1551 頁
- (3) I. Ryu, T. Fukuyama, O. Nobuta, Y. Uenoyama, Stannylation of Hydroxy-substituted Alkynes. Intramolecular Trapping of α -Ketenyl Radicals by a Hydroxy Group Leading to Lactols, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 査読有, 31 巻, 2010 年, 545-546 頁
- (4) S. Kobayashi, H. Hirao, T. Kawauchi, I. Ryu, Novel Radical Cyclization Method Accompanied by Elimination of Hydrazyl Radical, *Heterocycles*, 査読有, 80 巻, 2010 年, 879-885 頁
- (5) A. Denichoux, T. Fukuyama, T. Doi, J. Horiguchi, I. Ryu, Synthesis of 2-Hydroxymethyl Ketones by Ruthenium Hydride-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of α, β -Unsaturated Aldehydes with Primary Alcohols, *Org. Lett.*, 査読有, 12 巻, 2010 年, 1-3 頁
- (6) S. Omura, T. Fukuyama, Y. Murakami, H. Okamoto, I. Ryu, Hydrogenation Triggered Catalytic Conversion of Dialdehydes and Keto Aldehydes to Lactones, *Chem. Commun.*, 査読有, 2009 年, 6741-6743 頁
- (7) T. Fukuyama, T. Kippo, I. Ryu, T. Sagae, Addition of Allyl Bromide to Phenylacetylene Catalyzed by Palladium on Alumina and its Application to a Continuous Flow Synthesis, *Res. Chem. Intermediate*, 査読有, 35 巻, 2009 年, 1053-1057 頁
- (8) C. Wienhoefer, A. Studer, M. T. Rahaman, T. Fukuyama, I. Ryu, Microflow Radical Carboaminoxylations with a Novel Alkoxyamine, *Org. Lett.*, 査読有, 11 巻, 2009 年, 2457-2460 頁
- (9) S. Kobayashi, T. Kinoshita, H. Uehara, T. Sudo, I. Ryu, Organocatalytic Enantioselective Synthesis of Nitrogen-Substituted Dihydropyran-2-ones, a Key Synthetic Intermediate of 1 β -Methylcarbamapenems, *Org. Lett.*, 査読有, 11 巻, 2009 年, 3934-3937 頁
- (10) Sugimoto, T. Fukuyama, M. T. Rahaman, I. Ryu, An Automated-Flow Microreactor System for Quick Optimization and Production: Application of 10- and 100-gram Order Productions of a Matrix Metalloproteinase Inhibitor Using a Sonogashira Coupling Reaction, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, 50 巻, 2009 年, 6364-6367 頁
- (11) T. Fukuyama, M. T. Rahman, N. Kamata, I. Ryu, Radical Carbonylations Using a Continuous Microflow System,

- Beilstein J. Org. Chem., 査読有, 5 巻, 2009 年, 論文番号 34.
- (12) S. Omura, T. Fukuyama, J. Horiguchi, Y. Murakami, I. Ryu, Ruthenium Hydride- Catalyzed Addition of Aldehydes to Dienes Leading to β, γ -Unsaturated Ketones, J. Am. Chem. Soc., 査読有, 130 巻, 2009 年, 14094-14095 頁
- (13) A. Sugimoto, T. Fukuyama, Y. Sumino, M. Takagi, I. Ryu, Microflow Photo-radical Reaction Using a Compact Light Source: Application to the Barton Reaction Leading to a Key Intermediate for Myriceric Acid A, Tetrahedron, 査読有, 65 巻, 2009 年, 1593-1598 頁
- (14) T. Fukuyama, M. T. Rahman, M. Sato, I. Ryu, Adventures in inner space: Microflow systems for practical organic synthesis, Synlett, 査読有, 2008 年, 151-163 頁
- (15) T. Fukuyama, M. Kobayashi, M. T. Rahaman, N. Kamata, I. Ryu, Spurring Radical Reactions of Organic Halides with Tin Hydride and TTMS Using Microreactors, Org. Lett., 査読有, 10 巻, 2008 年, 533-536 頁
- (16) I. Ryu, S. Uehara, H. Hirao, T. Fukuyama, Tin-Free Giese Reaction and the Related Radical Carbonylation Using Alkyl Iodides and Cyanoborohydrides, Org. Lett., 査読有, 10 巻, 2008, 1005-1008 頁
- (17) S. K. Guha, Y. Obora, D. Ishihara, H. Matsubara, I. Ryu, Y. Ishii, Aerobic oxidation of cyclohexane using N-hydroxyphthalimide bearing fluoroalkyl chains, Adv. Synth. Catal. 査読有, 350 巻, 2008 年, 1323-1330 頁
- (18) H. Yasuda, Y. Uenoyama, O. Nobuta, S. Kobayashi, I. Ryu, Radical Chain Reactions Using THP as a Solvent, Tetrahedron Letters, 査読有, 49 巻, 2008 年, 367-370 頁
- (19) I. Ryu, H. Matsubara, H. Nakamura, D.P. Curran, Phase-Vanishing Methods Based on Fluorous Phase Screen: A Simple Way for Efficient Execution of Organic Synthesis, Chem. Rec., 8 巻, 2008 年, 351-363 頁
- (20) H. Matsubara, M. Tsukida, S. Yasuda, I. Ryu, Cyclopropanation of Alkenes with $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Et}_3\text{Al}$ by the Phase-vanishing Method Based on Fluorous Phase Screen, J. Fluorine Chem., 査読有, 129 巻, 2008 年, 951-954 頁
- (21) H. Matsubara, L. Maeda, H. Sugiyama, I. Ryu, Chiral and achiral lithium amides having a fluorous ponytail: Preparation and evaluation as a recycling reagent for lithium enolate generation, Synthesis, 査読有, 2007 年, 2901-2912 頁
- [学会発表] (計 16 件)
- (1) 柳 日馨, アルキンとアミジンと一酸化炭素のラジカル反応を利用した三成分連結型ラクタム環構築法、日本化学会第 90 春季年会、2010. 3. 27、大阪
- (2) 柳 日馨, マイクロリアクターを用いた光ラジカル環化反応、日本化学会第 90 春季年会、2010. 3. 27、大阪
- (3) 柳 日馨, ラジカル条件化でのアルキン類のプロモアリル化反応、日本化学会第 90 春季年会、2010. 3. 27、大阪

- (4) 柳 日馨、ヒドリド活性種が関与する新規な炭素-炭素結合形成法、平成 21 年度北陸地区講演会と研究発表会、2009. 11. 28、石川
- (5) Ilhyong Ryu, Recent Advances in Metal Assisted Radical Cascade Reactions, The 4th Pacific Symposium on Radical Chemistry (PSRC-4), 2009. 11. 19, 中国
- (6) 柳 日馨、ヒドリド活性種を活用する新しい炭素-炭素結合形成反応、第 3 5 回反応と合成の進歩シンポジウム、2009. 11. 16、石川
- (7) 柳 日馨、グリーンな反応メディアによる有機合成戦略、第 4 0 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2009. 11. 7、岐阜
- (8) Ilhyong Ryu, Continuous Microflow Systems for Greener Organic Synthesis, 4th International Workshop on Chemistry, Polymers, Chemical Technology and Bio Technology for a Sustainable Future, 2009. 9. 13, オランダ
- (9) Ilhyong Ryu, Perfluorinated Ethers as Novel Reaction Media for Greener Chemical Synthesis and Processes, 19th International Symposium on Fluorine Chemistry including ISoFT' 09, 2009. 8. 23, アメリカ
- (10) 柳 日馨、脱有機溶媒型新反応メディアで何が出来るか：現状を展望、平成 2 1 年度前期（春季）有機合成化学講習会、2009. 6. 17、東京
- (11) 柳 日馨、ルテニウム触媒存在下、エナミンとプロパルギルエステルとの反応による新規ピロール誘導体合成法、日本化学会第 8 9 春季年会、2009. 3. 27、千葉
- (12) 柳 日馨、 α , β -不飽和アシルラジカルによる三級アミン窒素上での置換反応、日本化学会第 8 9 春季年会、2009. 3. 27、千葉
- (13) 柳 日馨、ヘリセノン類の全合成研究、日本化学会第 8 9 春季年会、2009. 3. 27、千葉
- (14) Ilhyong Ryu, Greener Radical Process. Borohydride-Based Tin-Free Radical C-C Bond Forming Reactions, 10th International Symposium on Organic Free Radicals (ISOFR10), 2008. 8. 5, オーストラリア
- (15) 柳 日馨、スズを用いないラジカルヒドロキシメチル化反応、日本化学会第 8 8 春季年会、2008. 3. 28、東京
- (16) 柳 日馨、アルコキシアミンを用いたマイクロフロー系でのラジカル反応、日本化学会第 8 8 春季年会、2008. 3. 26、東京
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
- 柳 日馨 (RYU ILHYONG)
大阪府立大学・理学系研究科・教授
研究者番号：80210821
- (2) 研究分担者
- 福山 高英 (FUKUYAMA TAKAHIDE)
大阪府立大学・理学系研究科・講師
研究者番号：60332962
- 松原 浩 (MATSUBARA HIROSHI)
大阪府立大学・理学系研究科・准教授
研究者番号：20239073
(H19→H19: 研究分担者)
- 小林 正治 (KOBAYASHI SHOJI)
大阪府立大学・理学系研究科・助教
研究者番号：30374903
(H20→H21: 研究分担者)